

SKRIPSI

NOVEMBER 2020

**STUDI LITERATURE : FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG
KORONER TERHADAP KEJADIAN SINDROM KORONER AKUT**



Oleh:

Amaliah Magfirah

C011171082

Pembimbing :

Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2020

**STUDI LITERATURE : FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG
KORONER TERHADAP KEJADIAN SINDROM KORONER AKUT**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Amaliah Magfirah
C011171082

Pembimbing :

Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Faskultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

“STUDI LITERATURE : FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER TERHADAP KEJADIAN SINDROM KORONER AKUT ”

Hari, Tanggal : Selasa, 24 November 2020

Waktu : 14.00 WITA

Tempat : Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr. Wahiddin Sudirohusodo Makassar

Makassar, 24 November 2020

Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP

NIP. 196607211996031004

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“STUDI LITERATURE : FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG
KORONER TERHADAP KEJADIAN SINDROM KORONER AKUT”

Disusun dan Diajukan Oleh

Amaliah Magfirah

C011171082

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. Idar Mappangara, Sp. PD., Sp. JP	Pembimbing	
2.	Prof. dr. Peter Kabo, Ph. D, Sp. FK., Sp. JP	Penguji 1	
3.	dr. Abdul Hakim Alkatiri Sp. JP	Penguji 2	

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

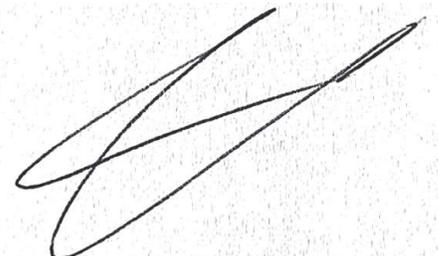
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“STUDI LITERATURE FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG
KORONER TERHADAP KEJADIAN SINDROMA KORONER AKUT”**

Makassar, 24 November 2020

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

**(Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP)
NIP. 196607211996031004**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Amaliah Magfirah
NIM : C011171082
Tempat & tanggal lahir : Polewali, 23 Februari 2000
Alamat Tempat Tinggal : Pondok Alhamdulillah 2 Jalan Sahabat,
Alamat email : amaliahmagfirah@gmail.com
Nomor HP : 081241143449

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul " Studi Literature Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner terhadap kejadian Sindrom Koroner Akut" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, November 2020



Amaliah Magfirah

C011171082

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Baginda Rasulullah Muhammad SAW. Beliau yang telah mengantarkan umat manusia dari gelapnya zaman kebodohan menuju zaman yang berperadaban.

Adapun judul dari penulisan skripsi ini adalah:

“Studi Literature Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner terhadap kejadian Sindroma Koroner Akut”.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak baik langsung maupun tidak langsung. Dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada:

1. Allah SWT sumber segala hal selama penulisan ini, sumber pengetahuan utama, sumber inspirasi, sumber kekuatan, sumber sukacita yang telah memberikan berkat dan serta karya-Nya yang agung sepanjang hidup penulis, khususnya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Untuk kedua orang tua, ayah dan ibu saya yang sudah mendidik sampai pada saat ini juga kepada adik saya ichlasul amal yang senantiasa memberikan dukungan doa, kasih sayang, dorongan, semangat, serta motivasi kepada penulis dalam berbagai hal baik terutama dalam penyusunan skripsi ini.
3. Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP, sebagai penasihat akademik dan dosen pembimbing atas bimbingan, pengarahan, saran, waktu serta dukungan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

4. Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, SpFK. Sp.JP, dr. Abdul Hakim Alkatiri Sp.JP selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan skripsi penulis.
5. Teman-teman angkatan 2017 (Vitreous) yang telah menemani dan membantu penulis dalam dukungan moral hingga menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman Appatis Squad, Samlekum jadi, Apri, Mutma, Nurmut dan Ian yang sudah penulis anggap sebagai saudara sendiri serta selalu ada dalam suka maupun duka penulis selama menjalani kehidupan perkuliahan, termasuk dalam penyusunan skripsi ini.
7. Visakha Thio , teman seperjuangan dalam penyusunan skripsi ini.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkat dan anugerah-Nya selalu. Penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna dalam setiap sesuatu yang dikerjakan manusia untuk itu kritik dan saran dari berbagai pihak atas kekurangan dalam penyusunan skripsi ini sangat dibutuhkan. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun bagi oranglain.

Makassar, 24 November 2020

Penulis

Amaliah Magfirah
C011171082

Amaliah Magfirah (C011171082)

Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP

Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut

Latar Belakang : Sindroma koroner akut merupakan beberapa gejala klinis iskemia miokard yang terjadi secara tiba-tiba akibat kurangnya aliran darah ke miokard. Kejadian sindroma koroner akut banyak dikaitkan dengan satu atau lebih faktor risiko penyakit jantung koroner yang membuat suatu sumbatan aterosklerotik bisa terjadi di aliran pembuluh darah jantung. Pada studi literatur ini, akan dikumpulkan referensi mengenai hubungan antara faktor-faktor tersebut dan bagaimana pengaruhnya terhadap munculnya kejadian sindroma koroner akut.

Metode : Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan.

Hasil : Dari hasil pencarian literatur dari berbagai sumber diperoleh 8 studi yang sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. Sebagian besar memaparkan faktor risiko yang datang dari *modifiable risk factors* seperti kebiasaan Merokok, Obesitas, Dislipidemia, Hipertensi, ataupun Diabetes Mellitus. Usia dan jenis kelamin pada beberapa studi terlihat sedikit mengambil peran sekalipun ada faktor seperti penurunan fungsi organ ataupun efek perlindungan estrogen. Gaya hidup ataupun kebiasaan-kebiasaan di suatu populasi tertentu terlihat banyak yang dapat mengakibatkan munculnya kejadian sindroma koroner akut.

Kesimpulan : Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat membuat kejadian sindroma koroner akut dapat terjadi seperti Usia, Jenis Kelamin, Perokok, Obesitas, Dislipidemia, Hipertensi, ataupun Diabetes Mellitus. Adapun beberapa penemuan dalam beberapa penelitian yang ingin melihat faktor risiko mana yang paling berperan dalam kejadian sindroma koroner akut ternyata berbeda untuk setiap populasi bergantung pada populasi dan faktor risiko mana yang paling besar ditemukan pada populasi tersebut

Kata kunci : *faktor risiko, sindroma koroner akut, penyakit jantung koroner*

Amaliah Magfirah (C011171082)

Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD., Sp.JP

Role of Risk Factor of Artery Heart Disease in Acute Coronary Syndrome Incidences

Background: Acute coronary syndrome is a clinical symptom of myocardial ischemia that occurs suddenly due to lack of blood flow to the myocardium. The incidence of acute coronary syndrome is associated with one or more risk factors for coronary artery disease which makes an atherosclerotic of heart blood vessels. In this literature study, references will be collected regarding the relationship between these factors and how it affects the occurrence of acute coronary syndrome.

Methods: In this literature, a literature study was searched using keywords that match the topic, then the literature will be filter with criteria.

Results: From the literature search results, there were 8 studies that match the with criteria. Most of them described risk factors that come from modifiable risk factors such as smoking habits, obesity, dyslipidemia, hypertension, or diabetes mellitus. Age and sex in some studies become a little bit factors even those effect have decreased organ function or the protective effect of estrogen. Lifestyles or habits in a certain population can more leading to the of acute coronary syndrome.

Conclusion: There are several or multi risk factors that can make the incidence of acute coronary syndrome occur, such as age, gender, smoking, obesity, dyslipidemia, hypertension, or diabetes mellitus. The findings in several studies that wanted to see which risk factors played the most role in the incidence of acute coronary syndrome turned out to be different for each population depending on the population and which risk factors were greatest in that population.

Key words: risk factors, acute coronary syndrome; coronary artery disease

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP	22
3.1 Kerangka Teori	22
3.2 Kerangka Konsep	23
BAB IV METODE PENULISAN	24
4.1 Pencarian Studi Literatur.....	24
4.2 Kriteria Eligibilitas dan Penyaringan Studi.....	24
4.3 Pengumpulan Data	24
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	25
5.1 Hasil Pencarian dan Penyaringan Studi Literature.....	25
5.2 Karakteristik Studi Inklusi	25
5.3 Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner	30
5.3.1 Jenis Kelamin	30
5.3.2 Usia	31
5.3.3 Merokok	33
5.3.4 Obesitas	34
5.3.5 Dislipemia dan Diabetes	35
5.3.6 Hipertensi	37
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

Tabel

Tabel 1 Karakteristik Studi Inklusi	21
--	----

Gambar

Tabel 1 Tipe Sindrom Koroner Akut	2
--	---

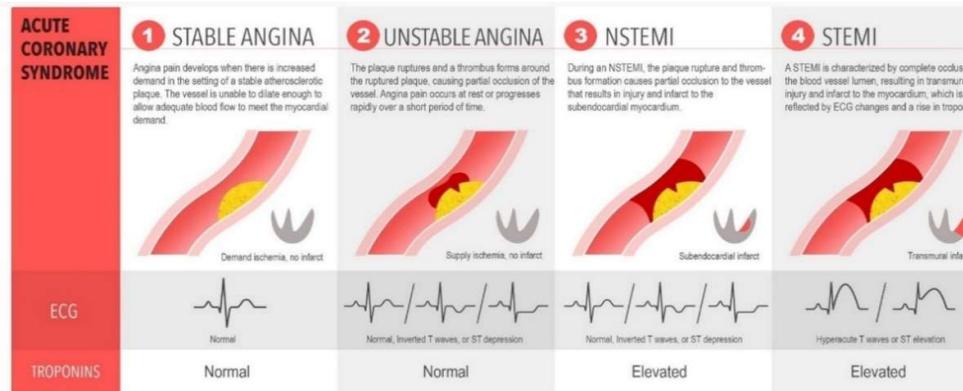
BAB I

PENDAHULUAN

Sindrom koroner akut merupakan beberapa gejala klinis iskemia miokard yang terjadi secara tiba-tiba akibat kurangnya aliran darah ke miokard yang termanifestasi sebagai angina, perubahan segmen ST pada elektrokardiografi, dan peningkatan kadar biomarker kardiak. SKA terdiri dari tiga kelompok yaitu angina pektoris tidak stabil/ APTS (unstable angina (UA)), non-ST-segmen elevation myocardial infarction (NSTEMI), dan STsegmen elevation myocardial infarction (STEMI).

Pasien dikatakan mengalami UA apabila tidak ditemukan peningkatan biomarker kardiak didalam darah beberapa jam setelah onset awal nyeri dada iskemia. Presentasi klinis UA dapat berupa angina saat istirahat (biasanya berlangsung > 20 menit), onset baru suatu angina yang berat, dan pola angina crescendo (mengalami peningkatan dalam hal intensitas, durasi, atau kombinasinya). Pada NSTEMI iskemia yang terjadi cukup berat menyebabkan kerusakan miokard sehingga terjadi pelepasan penanda nekrosis miokard (Troponin T/I spesifik kardiak, atau fraksi kreatinin kinase myocardial band (CKMB)) namun belum memberikan gambaran perubahan EKG berupa elevasi segmen ST, sedangkan pada STEMI terjadi infark pada daerah miokard yang luas sehingga memberikan gambaran elevasi segmen ST pada EKG disertai suatu pelepasan penanda nekrosis miokard.

Gambar 1. Tipe Sindrom Koroner Akut



Kejadian sindroma koroner akut banyak dikaitkan dengan satu atau lebih faktor risiko penyakit jantung koroner yang berawal dari disfungsi endotel seperti, usia, hipertensi, merokok, diabetes, faktor genetik, sitokin, reactive oxygen species (ROS), dan lain-lain. Faktor-faktor risiko ini kemudian menjadi predisposisi terjadinya aterosklerosis yang jika kemudian terjadi rupture plak lalu terjadi trombosis maka akan menyebabkan sindrom koroner akut (Hill, 2012). Sehingga pada studi literatur ini, penulis akan mengumpulkan referensi mengenai hubungan antara faktor-faktor predisposisi tersebut serta kaitannya dengan munculnya kejadian sindroma koroner akut ini sendiri.

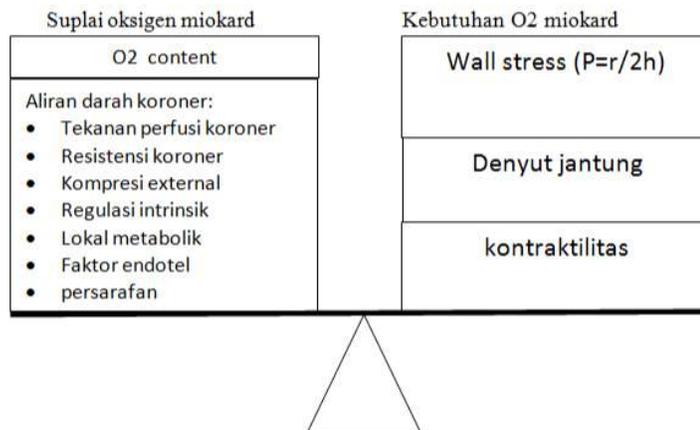
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aliran Darah Koroner

Arteri koroner keluar dari sinus aorta. Arteri koroner kanan (RCA), yang keluar dari sinus aorta anterior, menyuplai darah ke atrium kanan, ventrikel kanan, nodus sinoatrial, nodus atrioventrikular (AV), dan ventrikel kiri. Arteri koroner kiri (LCA) keluar dari sinus aorta posterior kiri dan bercabang menjadi arteri sirkumfleksa kiri (LCX) dan arteri descending anterior kiri (LAD), yang mensuplai darah ke atrium kiri dan ventrikel kiri (Goodwill *et al.*, 2018).

Pada banyak jaringan distribusi aliran darah terjadi selama fase sistol



ventrikel dikarenakan peningkatan tekanan di aorta dan cabang distalnya.

Pada aliran darah koroner, aliran darah terjadi selama diastol ventrikel. Hal ini disebabkan oleh tekanan luar pembuluh koroner yang dihasilkan oleh miokard selama sistol. Sebagai catatan, kompresi ini cukup signifikan untuk membalikkan aliran koroner, terutama di pembuluh darah intramuskular dari ventrikel kiri yang lebih tebal. Ketika ventrikel mengendur selama diastol,

pembuluh koroner tidak lagi tertekan, dan aliran darah normal kembali. Karena fase-fase aliran darah ini, takikardia dapat menurunkan efisiensi perfusi miokard (Goodwill *et al.*, 2018).

Coronary blood flow (Q) berbanding lurus dengan tekanan perfusi (P) dan berbanding terbalik dengan tekanan arteri koroner (R) sehingga dihasilkan rumus:

$$Q = P/R$$

Namun tidak seperti sistem arteri lain, dimana aliran muncul saat sistol, perfusi koroner predominan mengalir saat diastol. Hal ini karena saat sistolik cabang koroner tertutup oleh katup aorta dan aliran koroner tertutup oleh kontraksi otot. Aliran koroner terbuka saat diastol saat koroner terbuka dan otot jantung relaksasi. Tekanan perfusi digambarkan oleh tekanan diastolik sedangkan resistensi arteri koroner ditentukan oleh tekanan external arteri (miokard) atau faktor intrinsik arteri (sumbatan dan lain -lain) (Satoto, 2014).

2. 2 Faktor Metabolik

Akumulasi metabolic local mempengaruhi tonus vaskuler, mempengaruhi suplai oksigen dan dapat merubah kebutuhan oksigen. Selama terjadi hipoksia maka metabolisme aerob dan defosforilasi oksidatif di mitokondria terhambat sementara fosfat energi tinggi termasuk ATP tak dapat diregenerasi sehingga mengakibatkan adenosin difosfat (ADP) dan adenosin monofosfat (AMP)

terkumpul dan terdegradasi sebagian menjadi adenosin yang merupakan vasodilator poten dan sangat mempengaruhi tonus vascular (Satoto, 2014).

2.3 Faktor Endotel

Pada endotel pembuluh darah dihasilkan substansi vasoaktif yang mempengaruhi tonus vaskuler. Vasodilator yang diproduksi oleh endotel termasuk Nitric oxide (NO), prostasiklin dan endothelium derived hiperpolarizing factor (EDHF). Endotelin 1 sebagai contoh dari substansi endothelium berfungsi sebagai vasokonstriktor. NO mempengaruhi tonus vaskuler dengan cara berdifusi dan melebarkan hubungan antara sel otot sehingga terelaksasi dengan mekanisme siklik guanosis monofosfat dependent. Produksi NO pada normal endotel terjadi pada kondisi normal dan dipengaruhi kondisi dan substansi lain.

Prostasiklin membuat vasodilatasi dengan cara relaksasi otot vaskular melalui jalur cAMP dependent dengan stimuli seperti hipoksia, stress shear, asetilkolin, dan produk trombosit (serotonin).

EDHF adalah perangkat vasodilator penting seperti NO ia bekerja dengan cara berdifusi antar sel. Dihasilkan dengan faktor pencetus seperti NO, termasuk Ach dan denyut nadi. Pada sirkulasi koroner, EDHF menjadi sangat penting karena merelaksasi arteri kecil. Endotelin 1 adalah vasokonstriktor poten yang dihasilkan oleh sel endotel. Keberadaannya dipicu oleh beberapa faktor seperti trombin, angiotensin II, epinefrin, dan shear stress aliran darah (Satoto, 2014).

2. 4 Faktor Persarafan

Kontrol saraf dari resistensi vaskuler tergantung dari sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Saat kondisi normal saraf simpatis memegang peran penting. Arteri koroner terdapat $\alpha 1$ -adrenergik reseptor yang berfungsi sebagai vasokonstriksi dan $\beta 2$ reseptor berfungsi sebagai vasodilatasi.

2. 5 Kebutuhan oksigen Miokard

Jantung adalah organ yang sangat aktif secara metabolik dan mengkonsumsi banyak oksigen dibandingkan organ mana pun. Permintaan oksigen ini dipenuhi oleh sirkulasi koroner, yang bertanggung jawab untuk mengantarkan darah ke miokardium dan mewakili sekitar 5% dari curah jantung. Aliran darah yang cukup melalui pembuluh koroner sangat penting untuk menghindari iskemia dan menjaga keutuhan jaringan miokard (Rognoni *et al.*, 2015).

2. 6 Mekanisme Iskemia

Aterosklerosis adalah suatu perubahan yang terjadi pada dinding arteri yang ditandai dengan dengan akumulasi lipid ekstra sel, rekrutmen dan akumulasi leukosit, pembentukan sel busa, migrasi dan proliferasi miosit, deposit matrik ekstra sel (misalnya: kolagen, kalsium), yang diakibatkan oleh multifactor berbagai patogenesis yang bersifat kronik progresif, fokal atau difus serta memiliki manifestasi akut ataupun kronik yang menimbulkan penebalan dan kekakuan pada pembuluh arteri (Rahman, 2012).

Plak aterosklerosis (ateroma atau fibrous plaque) terdiri dari lemak atau sel-sel mati ditutupi oleh lapisan fibrotic cap yang terdiri dari campuran sel otot polos dan matriks ekstraseluler. Ada dua jenis plak aterosklerosis, yaitu: plak

yang stabil dan plak yang labil. Plak yang stabil biasanya terdiri dari small lipid core dan ditutupi oleh lapisan tipis fibromuscular cap dengan sel otot polos dan matriks ekstraseluler sedangkan plak yang labil seringkali terdiri dari large lipid core, thin cap, dan sel-sel inflamasi dalam jumlah besar. Plak labil mempunyai kecenderungan untuk pecah. Pecahan tersebut bias membentuk gumpalan/endapan dengan darah dan menyumbat pembuluh darah. Penyumbatan pembuluh darah akibat pecahnya plak inilah yang menyebabkan serangan jantung dan stroke (Lusis, 2000; Libby, 2002; Fan & Watanabe, 2003; Libby, 2004).

Pada penelitian – penelitian terdahulu menjelaskan bahwa iskemik miokard pada penyakit arteri koroner dihasilkan dari plak atherosclerosis yang mempersempit lumen pembuluh darah dan membatasi suplai darah. Namun pada penelitian terkini menunjukkan bahwa penurunan aliran darah disebabkan oleh kombinasi dari penyempitan pembuluh darah permanen dan tonus vaskular yang abnormal menyebabkan atherosclerosis induced disfungsi sel endotelial. Kondisi hemodinamik yang menyebabkan atherosclerosis stenosis arteri koroner permanen berhubungan dengan mekanisme cairan dan anatomi vaskuler. Hukum Poiseuille menyatakan bahwa aliran cairan berbanding lurus dengan perbedaan tekanan(ΔP), radius pipa(r), serta berbanding terbalik dengan viskositas darah (η) dan panjang pipa (L) sehingga bila dirumuskan menjadi.

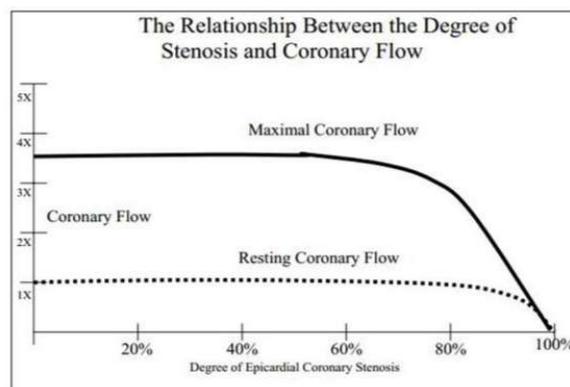
$$Q = (\Delta P \pi r^4) / (8 \eta L).$$

Pada hukum Ohm aliran berbanding lurus dengan perbedaan tekanan dan berbanding terbalik dengan resistensi pipa digambarkan dengan rumus

$$Q = (\Delta P)/R.$$

Arteri koroner menjalar dari bagian berdiameter besar di proksimal dan makin kecil ke distalnya. Bagian proximal paling sering mengalami atherosclerosis yang menyebabkan plak stenosis. Bagian distal biasanya jarang terkena plak stenosis dan memiliki respons vasomotor sesuai kebutuhan oksigen mereka akan melebar bila terdapat stenosis oksigen yang berat. Bila penyempitan lumen kurang dari 60%, aliran darah potensial maksimal arteri tidak terpengaruh secara signifikan karena adanya gerakan proksimal dan vasodilatasi pembuluh darah distal untuk mencukupi suplai. Saat penyempitan pembuluh darah lebih dari 70% aliran darah istirahat normal namun aliran darah maksimal menurun walaupun dengan dilatasi pembuluh darah distal. Pada saat kebutuhan oksigen meningkat (denyut jantung naik atau saat kerja berat) aliran koroner tidak adekuat dengan menurunnya oksigen suplai yang menyebabkan iskemia miokard. Bila penyempitan lebih dari 90% walau dengan dilatasi distal maksimal, aliran darah tetap tidak dapat mencukupi kebutuhan basal dan iskemik tetap ada saat istirahat. Walaupun ada aliran kolateral namun tetap saja tidak cukup dalam memenuhi kebutuhan oksigen selama aktivitas.

Selain penyempitan pembuluh darah, disfungsi endotelial juga berperan dalam menyebabkan CAD. Abnormal fungsi endotel dapat terjadi melalui 2 jalan yaitu dengan vasokonstriksi arteri koroner yang tak diinginkan atau tidak adanya substansi antitrombin. Substansi vasodilator juga tidak dapat bekerja karena endothelial yang rusak tidak dapat memproduksi dengan baik, sehingga lebih predominan substansi vasokonstriktor.



yang justru memperparah penyempitan pembuluh darah. Pada pasien hipercholesterolemia, DM, perokok, hipertensi, telah terjadi disfungsi endothelial lebih dahulu sebelum terbentuk atherosclerosis. Endotel juga menghasilkan substansi antitrombotik untuk menyeimbangkan agregasi trombosit saat melepaskan substansi vasodilator seperti NO dan prostasiklin. Namun bila substansi vasodilator berkurang, produksi antitrombotik juga menipis yang justru meningkatkan koagulasi dan vasokonstriksi.

Selain disebabkan oleh atherosclerosis, penyakit jantung koroner dapat disebabkan beberapa hal antara lain penurunan perfusi akibat hipotensi (misal hipovolemia atau syok septik), penurunan pengangkut oksigen darah yang cukup berat (misal anemia, kelainan paru), perdarahan massif (perdarahan berat menyebabkan berkurangnya hemoglobin atau hipotensi). Namun beberapa kondisi dapat menyebabkan iskemia mendadak tanpa harus didahului atherosclerosis seperti takikardi cepat, hipertensi akut atau stenosis aorta berat.

2.7 Patofisiologi Sindrom Iskemik

Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang koyak atau pecah. Hal ini berkaitan dengan perubahan komposisi plak dan penipisan tudung fibrus yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi. Terbentuklah trombus yang kaya trombosit (white thrombus). Trombus ini akan menyumbat liang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial; atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang-lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard) (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2015).

Berdasarkan proses patofisiologi dan derajat keparahan myokard iskemik dapat digambarkan sebagai berikut:

2. 7. 1 Stable Angina

Stable angina kronik adalah manifestasi yang dapat diramalkan, nyeri dada sementara yang terjadi selama kerja berat atau stres emosi. Umumnya disebabkan oleh plak atheromatosa yang terfiksir dan obstruktif pada satu atau lebih arteri koroner. Pola nyerinya berhubungan dengan derajat stenosis. Seperti yang digambarkan saat atherosclerosis stenosis menyempitkan lumenarteri koroner lebih dari 70% menurunkan kapasitas aliran untuk memenuhi kebutuhan oksigen. Saat aktivitas fisik berat, aktivitas sistem saraf meningkatkan denyut jantung, tekanan darah dan kontraktilitas yang meningkatkan kebutuhan konsumsi oksigen. Selama kebutuhan oksigen tak terpenuhi, terjadi iskemik miokard diikuti angina pectoris yang mereda bila keseimbangan oksigen terpenuhi. Sebenarnya oksigen yang inadekuat selain disebabkan oleh atherosclerosis juga disebabkan oleh kerusakan endotel namun pada kasus ini vasodilatasi distal dan aliran kolateral masih berlangsung baik sehingga kebutuhan oksigen masih bisa diseimbangkan dengan cara beristirahat.

2. 7. 2 Unstable angina

Pasien dengan unstable angina akan mengalami nyeri dada saat aktivitas berat namun kemudian masih tetap berlangsung saat istirahat. Ini adalah tanda akan terjadi infark miokard akut . Unstable angina dan

MI akut merupakan sindrom koroner akut karena ruptur dari atherosclerotic plak pada pembuluh darah koroner.

2. 7. 3 Infark Miokard Akut

Infark miokard akut dengan elevasi ST (*ST elevation myocardial infarction* =STEMI) merupakan bagian dari spektrum sindrom koroner akut (SKA) yang terdiri dari angina pectoris tak stabil, IMA tanpa elevasi ST dan IMA dengan elevasi ST.

Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (STEMI) umumnya terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak setelah oklusi trombus pada plak aterosklerotik yang sudah ada sebelumnya. Stenosis arteri koroner berat yang berkembang secara lambat biasanya tidak memacu STEMI karena berkembangnya banyak aliran kolateral sepanjang waktu. STEMI terjadi jika trombus arteri koroner terjadi secara cepat pada lokasi injuri vaskular, di mana injuri ini dicetuskan oleh faktor-faktor seperti merokok, hipertensi dan akumulasi lipid.

Pada sebagian besar kasus, infark terjadi jika plak aterosklerosis mengalami fisur, ruptur atau ulserasi dan jika kondisi lokal atau sistemik memicu trombogenesis, sehingga terjadi trombus mural pada lokasi ruptur yang mengakibatkan oklusi arteri koroner. Penelitian histologis menunjukkan plak koroner cenderung mengalami ruptur jika mempunyai *fibrous cap* yang tipis dan inti kaya lipid (*lipid rich core*). Pada STEMI gambaran patologis klasik terdiri dari *fibrin rich red trombus*, yang

dipercaya menjadi dasar sehingga STEMI memberikan respons terhadap terapi trombolitik. Selanjutnya pada lokasi ruptur plak, berbagai agonis (kolagen, ADP, epinefrin, serotonin) memicu aktivasi trombosit yang selanjutnya akan memproduksi dan melepaskan tromboxan A₂ (vasokonstriktor lokal yang poten).

Selain itu aktivasi trombosit memicu perubahan konformasi reseptor glikoprotein IIb/IIIa. Setelah mengalami konversi fungsinya, reseptor memiliki afinitas tinggi terhadap sekuens asam amino pada protein adhesi yang larut (integrin) seperti faktor von Willebrand (vWF) dan fibrinogen di mana keduanya adalah molekul multivalen yang dapat mengikat 2 platelet yang berbeda secara simultan menghasilkan ikatan silang platelet dan agregasi.

Kaskade koagulasi di aktivasi oleh pajanan *tissue factor* pada sel endotel yang rusak. Faktor VII dan X diaktivasi mengakibatkan konversi protrombin menjadi trombin, yang kemudian mengkonfirmasi fibrinogen menjadi fibrin. Arteri koroner yang terlibat (culprit) kemudian akan mengalami oklusi oleh trombus yang terdiri dari agregat trombosit dan fibrin. Pada kondisi yang jarang, STEMI dapat juga disebabkan oleh oklusi arteri koroner yang disebabkan oleh emboli arteri koroner, abnormalitas kongenital, spasme koroner dan berbagai penyakit inflamasi sistemik.

Non STEMI dapat disebabkan oleh penurunan suplai oksigen dan atau peningkatan oksigen demand miokard yang diperberat oleh obstruksi koroner. NSTEMI terjadi karena thrombosis akut dan proses vasokonstriksi koroner. Trombosis akut diawali dengan ruptur plak aterosklerotik yang tidak stabil dengan inti lipid besar dan fibrous cap tipis dan konsentrasi tissue factor tinggi. Inti lemak yang cenderung ruptur mempunyai konsentrasi ester kolesterol dengan proporsi asam lemak tak jenuh yang tinggi. Pada lokasi ruptur plak terdapat proses inflamasi dilihat dari jumlah makrofag dan limfosit T. Sel-sel ini akan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF dan IL-6. IL-6 akan merangsang pengeluaran hsCRP di hati.

2. 8 Diagnosis

Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak aterosklerotik pembuluh darah koroner yang koyak atau pecah. Hal ini berkaitan dengan perubahan komposisi plak dan penipisan tudung fibrous yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi. Terbentuklah trombus yang kaya trombosit (white thrombus). Trombus ini akan menyumbat liang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial; atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang-lebih 20 menit

menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard) (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2015).

Infark miokard (MI), bagian dari sindrom koroner akut, adalah kerusakan pada otot jantung yang dibuktikan dengan peningkatan kadar troponin jantung pada keadaan iskemia akut. Nyeri dada adalah presentasi umum pada pasien dengan MI; namun, ada beberapa penyebab nyeri dada nonkardiak, dan diagnosis tidak selalu dapat dibuat berdasarkan presentasi awal. Penilaian MI yang mungkin meliputi evaluasi faktor risiko dan tanda dan gejala yang muncul, elektrokardiografi cepat, dan pengukuran troponin jantung serum. Elektrokardiografi harus dilakukan dalam 10 menit setelah muncul. Elevasi ST MI didiagnosis dengan elevasi segmen ST di dua lead yang berdekatan pada elektrokardiografi. Dengan tidak adanya elevasi segmen ST, ACS elevasi non-ST dapat didiagnosis. Kadar troponin jantung yang tinggi diperlukan untuk diagnosis, dan peningkatan atau penurunan minimal 20% konsisten dengan MI (Barstow, Rice and McDivitt, 2017).

Diagnosis SKA dengan elevasi ST ditegakkan berdasarkan anamnesis nyeri dada yang khas dan gambaran EKG adanya elevasi ST ≥ 2 cm minimal pada 2 sadapan precordial yang berdampingan atau ≥ 1 mm pada 2 sadapan extremitas. Pemeriksaan enzim jantung terutama troponin T yang meningkat, memperkuat diagnosis, namun keputusan memberikan terapi revaskularisasi tak perlu menunggu hasil pemeriksaan enzim, mengingat dalam tatalaksana IMA, prinsip utama penatalaksanaan adalah *time is muscle*.

Keluhan pasien dengan iskemia miokard dapat berupa nyeri dada yang tipikal (angina tipikal) atau atipikal (angina ekuivalen). Keluhan angina tipikal berupa rasa tertekan/berat daerah retrosternal, menjalar ke lengan kiri, leher, rahang, area interskapular, bahu, atau epigastrium. Keluhan ini dapat berlangsung intermiten/beberapa menit atau persisten (>20 menit). Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti diaphoresis, mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan sinkop. (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2015)

Hampir setengah kasus, terdapat faktor pencetus sebelum terjadi STEMI, seperti aktivitas fisik berat, stress, emosi atau penyakit medis atau bedah. Walaupun SKA dengan STEMI bisa terjadi sepanjang hari atau malam, variasi sirkadian dilaporkan pada pagi hari dalam beberapa jam setelah bangun tidur. Bila dijumpai pasien dengan nyeri dada akut perlu dipastikan secara cepat dan tepat apakah pasien menderita IMA atau tidak. Diagnosis yang terlambat atau yang salah, dalam jangka panjang dapat menyebabkan konsekuensi yang berat.

Nyeri dada tipikal (angina) merupakan gejala kardinal pasien IMA. Seorang dokter harus mampu mengenal nyeri dada angina dan mampu membedakan nyeri dada lainnya, karena gejala ini merupakan petanda awal dalam pengelolaan pasien IMA.

Sifat nyeri dada angina sebagai berikut:

- Lokasi: substernal, retrosternal dan prekordial.
- Sifat nyeri: rasa sakit, seperti ditekan, rasa terbakar, ditindih benda berat seperti ditusuk, rasa diperas dan dipelintir.
- Penjalaran: biasanya ke lengan kiri, dapat juga ke leher, rahang bawah, gigi, punggung/ interscapula, perut dan dapat pula ke lengan kanan.
- Nyeri membaik atau hilang dengan istirahat atau obat nitrat.
- Faktor pencetus: latihan fisik, stress emosi, udara dingin dan sesudah makan.
- Gejala yang menyertai: mual, muntah, sulit bernafas, keringat dingin, lemas dan cemas.

Diagnosis banding nyeri dada SKA dengan STEMI antara lain perkarditis akut, emboli paru, diseksi aorta akut, kostokondritis, dan gangguan gastrointestinal. Nyeri dada tidak selalu ditemukan pada STEMI. Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST tanpa nyeri lebih sering dijumpai pada diabetes melitus dan usia lanjut.

Sebagian besar pasien cemas dan tidak bisa istirahat (gelisah). Seringkali ekstremitas pucat disertai keringat dingin. Kombinasi nyeri dada substernal > 30 menit dan banyak keringat dicurigai kuat adanya STEMI. Sekitar seperempat pasien infark anterior mempunyai manifestasi hiperaktivitas saraf simpatis (takikardi dan atau hipertensi) dan hampir setengah

pasien infark anterior menunjukkan hiperaktivitas parasimpatis (bradikardi dan atau hipotensi).

Tanda fisik lain pada disfungsi ventrikular adalah S4 dan S3 gallop, penurunan intensitas bunyi jantung pertama dan split paradoksial bunyi jantung kedua. Dapat ditemukan murmur midsistolik atau late sistolik apikal yang bersifat sementara karena disfungsi aparatus katup mitral dan *pericardial friction rub*. Peningkatan suhu sampai 38⁰ C dapat dijumpai dalam minggu pertama pasca STEMI.

Pemeriksaan EKG 12 sadapan harus dilakukan pada semua pasien dengan nyeri dada atau keluhan yang dicurigai STEMI. Pemeriksaan ini harus dilakukan segera dalam 10 menit sejak kedatangan di IGD. Pemeriksaan EKG di IGD merupakan landasan yang kuat dalam menentukan keputusan terapi karena bukti kuat menunjukkan gambaran elevasi segmen ST dapat mengidentifikasi pasien yang bermanfaat untuk dilakukan terapi reperfusi. Jika pemeriksaan EKG awal tidak terdiagnosis sebagai STEMI tetapi simptomatik kuat dan terdapat kecurigaan diagnosis ke sana, EKG serial dengan interval 5-10 menit atau pemantauan EKG 12 sadapan secara kontinu harus dilakukan untuk mendeteksi potensi perkembangan elevasi segmen ST. Pada pasien dengan STEMI inferior EKG sisi kanan harus diambil untuk mendeteksi kemungkinan infark pada ventrikel kanan.

Sebagian besar pasien dengan presentasi awal elevasi segmen ST mengalami evolusi menjadi gelombang Q pada EKG yang akhirnya didiagnosis infark miokard gelombang Q. Sebagian kecil menetap menjadi infark miokard gelombang non Q. Jika obstruksi tidak total, obstruksi bersifat sementara atau ditemukan banyak kolateral, biasanya tidak ditemukan elevasi segmen ST. Pasien tersebut biasanya mengalami angina pectoris unstabil atau non STEMI. Pada sebagian pasien tanpa elevasi ST berkembang tanpa menunjukkan gelombang Q disebut infark non Q.

Pemeriksaan laborat harus dilakukan namun tidak boleh menghambat reperfusi. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah *creatinine kinase (CK)* MB dan cardiac spesifik troponin (cTn)Tatau cTnI dan dilakukan secara serial. Pada pasien dengan elevasi ST dan IMA terapi reperfusi diberikan sesegera mungkin dan tidak tergantung pemeriksaan biomarker. Peningkatan kadar enzim 2 kali lipat nilai normal menunjukkan adanya nekrosis jantung (infark miokard).

2.9 Faktor Risiko

Data yang muncul menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular (CVD) terus menjadi penyebab utama kematian pada wanita dan angka kematian tahunan akibat CVD tetap lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. Studi terbaru menunjukkan perbedaan spesifik jenis kelamin pada pasien dengan ACS. Komorbiditas, terutama diabetes, lebih sering terjadi pada wanita muda dibandingkan dengan pria seusianya yang mengalami infark miokard akut (AMI). Wanita lebih cenderung memiliki gejala atipikal

dan penyakit koroner nonobstruktif pada angiografi. Wanita lebih kecil kemungkinannya untuk menerima terapi berbasis pedoman. Mereka memiliki tingkat komplikasi peri-prosedural yang lebih tinggi dengan PCI dan cenderung tidak dirujuk ke rehabilitasi jantung (Kawamoto, Davis and Duvernoy, 2016).

Sebanyak 806 pasien dengan sindrom koroner akut (323 laki-laki, 483 perempuan) berpartisipasi dalam penelitian yang diadakan oleh *European Society of Cardiology*. Model regresi logistik yang disesuaikan (diabetes, merokok, usia) mengungkapkan bahwa wanita secara signifikan lebih mungkin mengalami nyeri atau ketidaknyamanan pada dada bagian tengah atas, punggung, antara atau di bawah tulang belikat, leher atau tenggorokan, atau lengan. Wanita juga lebih cenderung mengalami kelelahan yang tidak biasa, kelemahan, sesak napas atau kesulitan bernapas, atau pusing dibandingkan pria. Sebaliknya, wanita secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami nyeri dada dibandingkan pria. Didapatkan fakta wanita lebih sering mencari pertolongan medis atau mereka tahu gejalanya berbeda, sedangkan pria lebih sering mencari pertolongan medis karena gejalanya tidak kunjung hilang (An *et al.*, 2019).

Berbeda dengan penurunan prevalensi beberapa faktor risiko seperti hipertensi, hiperkolesterolemia dan merokok, diabetes merupakan beban kesehatan yang semakin meningkat di dunia Barat. Karena keadaan proaterosklerotik, proinflamasi, dan prothrombotik yang berhubungan dengan diabetes, pasien diabetes dengan sindrom koroner akut (ACS)

berisiko tinggi mengalami penyakit kardiovaskular lebih lanjut(Aruna Sindhe, Bodke and Chandrashekar, 2013)

Dari sebuah penelitian yang dilakukan oleh davis dan kawan-kawan, Wanita di bawah 55 tahun mewakili 8% dari populasi, dan 26% pasien di bawah usia 55 tahun. Dalam penelitian ini wanita muda lebih banyak perokok (51 vs 14%, $p < 0,001$) dan obesitas (44 vs 34%, $p = 0,006$). Wanita muda dengan diabetes dan hipertensi lebih banyak dibandingkan pria muda. Namun Kematian paling rendah terjadi pada wanita muda dan tidak berubah seiring waktu. Wanita muda menerima lebih sedikit pengobatan dengan aspirin, beta blocker, agen penurun lipid, dan ACE inhibitor, dan menjalani angiografi koroner dan stenting yang lebih sedikit dibandingkan pria muda (44 vs. 59%, $p < 0,001$). Rawat inap ulang lebih tinggi di antara wanita muda dibandingkan pria muda (37 vs. 27%, $p < 0,001$), tanpa perubahan dari waktu ke waktu (Kawamoto, Davis and Duvernoy, 2016).